

Tratamento cirúrgico com intenção curativa no cancro gástrico com metástases hepáticas

António Pedro Rocha Martins

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Tratamento cirúrgico com intenção curativa no cancro gástrico com metástases hepáticas

Dissertação - artigo de revisão bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina - 2015/2016

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Autor: António Pedro Rocha Martins

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina,

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora: Dra. Isabel Margarida Moura Mesquita

Assistente hospitalar graduada em Cirurgia Geral, Centro Hospitalar do Porto

Professora associada convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, 2016

RESUMO

Introdução: O cancro gástrico é a 5ª neoplasia mais comum a nível mundial e representa 6.8% dos novos casos oncológicos. É a 3ª causa de morte por cancro, representando 8.8% das mortes oncológicas. O tratamento do cancro gástrico tem evoluído nas últimas décadas. A cirurgia com intenção curativa é a opção determinante na sobrevida destes doentes.

Objetivos: Apesar da resseção cirúrgica com intenção curativa não estar recomendada na doença avançada ou metastizada, este paradigma tem sido alvo de discussão na comunidade médica, sendo encarada como uma opção cada vez mais válida. O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar a bibliografia científica atual, rever o tratamento recomendado do cancro gástrico e concluir sobre o papel da resseção cirúrgica com intenção curativa no cancro gástrico com metástases hepáticas.

Desenvolvimento: A resseção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico tem vindo a ser crescentemente indicada, caso seja possível a resseção completa do tumor primário, associada a premissas como ausência de doença extra-hepática e a resseção completa das metástases, sem colocar em causa a função hepática. Fatores associados a pior prognóstico incluem apresentação síncrona, metástases múltiplas, metástases com grandes dimensões e metástases bilobares. As revisões sistemáticas são consistentes quanto ao aumento da sobrevida nos doentes submetidos a resseção cirúrgica com intenção curativa. A sobrevida pode chegar a valores semelhantes aos de outras neoplasias, em que a resseção cirúrgica de metástases é prática comum.

Conclusão: A investigação nesta área ainda é reduzida. Não existem estudos prospetivos suficientes, e os estudos retrospectivos têm amostras pequenas e não são estatisticamente comparáveis. Mesmo com estas limitações, a evidência atual atribui um papel decisivo à resseção cirúrgica com intenção curativa. É necessário mais investigação para que as conclusões alcançadas nesta revisão possam ser aplicadas na evolução do paradigma do cancro gástrico metastizado.

Palavras-chave: cancro gástrico, metástases hepáticas, tratamento, cirurgia, cura

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is the 5th most common cancer worldwide and represents 6.8% of all new cancer cases. It is the 3rd cause of cancer death, considering both sexes, representing 8.8% of oncological deaths. The treatment of gastric cancer has evolved over the last decades. Surgery with curative intent is the most decisive option in survival of these patients.

Objectives: Despite surgery with curative intent is not recommended in advanced or metastatic disease, this paradigm has been the subject of discussion in the medical community and is seen as a more and more viable option. The aim of this literature review is to analyze the current scientific literature and conclude about the role of surgery with curative intent in patients with gastric cancer with liver metastases.

Development: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer has been increasingly indicated if it is possible the complete resection of the primary tumor associated with premises such as the absence of extrahepatic disease and the complete resection of metastases, without jeopardizing the liver function. Factors associated with worse prognosis include synchronous presentation, multiple metastases, metastases with large dimensions and bilobar metastases. Systematic reviews are consistent about the increase in survival rate in patients undergoing surgery with curative intent. The survival rate can reach values similar to other neoplasias in which surgical resection of metastasis is a common practice.

Conclusion: Research in this subject is still insufficient. There are no adequate prospective studies and retrospective studies often have small samples and are not statistically comparable. Even with these limitations, the current evidence assigns a decisive role to surgery with curative intent. It is necessary more research, so that the conclusions reached in this paper can be applied in the development of the paradigm of metastatic gastric cancer.

Key words: gastric cancer, liver metastases, treatment, surgery, cure

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente à Dra. Isabel Mesquita, orientadora deste projeto, toda a disponibilidade e dedicação.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação TNM para estadiamento do cancro gástrico - parâmetros	9
Tabela 2. Classificação TNM para estadiamento do cancro gástrico - estádios	10

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

HR - *hazard ratio*

HER2 - recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano

GYMSSA - *Gastrectomy with metastectomy plus systemic chemotherapy vs systemic chemotherapy alone*

JGCA - *Japanese Gastric Cancer Association*

M - metástases à distância

N - nódulos linfáticos

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

PET - tomografia por emissão de positrões

T - tumor

TAC - tomografia computadorizada

ÍNDICE

Introdução	7
Objetivos	8
Desenvolvimento	9
1. Estadiamento do cancro gástrico	9
2. Paradigma do tratamento da doença local ou loco-regional	10
2.1 Ressecção cirúrgica do tumor primário	10
2.2 Ressecção ganglionar	11
2.3 Tratamentos sistémicos	12
3. Paradigma do tratamento da doença avançada ou metastizada	14
3.1 Tratamentos sistémicos	14
3.2 Transtuzumab	15
3.3 Ressecção cirúrgica do tumor primário	15
4. Tratamento com intenção curativa da doença metastizada	16
4.1 Metástases hepáticas de cancro gástrico	16
4.2 Ressecção cirúrgica de metástases hepáticas	16
4.3 Falta de evidência do tratamento com intenção curativa	17
4.4 Indicações para tratamento com intenção curativa	18
4.5 Fatores de prognóstico do tratamento com intenção curativa	18
4.6 Sobrevida do tratamento com intenção curativa	19
4.7 Tratamentos complementares e alternativos ao tratamento cirúrgico	21
4.8 Limitações da evidência do tratamento com intenção curativa	22
Conclusão	23
Bibliografia	24

INTRODUÇÃO

O cancro gástrico é a 5ª neoplasia mais comum a nível mundial. De acordo com o estudo *Globocan 2012*, confirmaram-se 952 000 novos casos, representando 6.8% dos novos casos oncológicos. Mais de 70% dos casos aconteceram em países em desenvolvimento, sendo que a China, o Japão e a Coreia do Sul são responsáveis por mais de 50% dos casos. A incidência é cerca 2 vezes maior nos homens do que nas mulheres.¹⁻³ O cancro gástrico é a 3ª causa de morte oncológica, considerando os dois sexos. De acordo com o mesmo estudo, confirmaram-se 723 000 mortes devido a cancro gástrico, representando 8.8% das mortes oncológicas.^{1,2,4}

O tipo de cancro gástrico mais comum é o adenocarcinoma (90% dos casos), seguido do linfoma do tecido linfóide associado à mucosa e do carcinoma espinocelular. A classificação dos adenocarcinomas pode ser feita de acordo com a histologia das lesões em tipo intestinal não localizado ao cárdia (60% dos adenocarcinomas), tipo difuso não localizado ao cárdia (30%) e tipo intestinal localizado ao cárdia (8%).⁴⁻⁶

Relativamente ao cancro gástrico intestinal não localizado ao cárdia, o principal mecanismo de carcinogénese é a gastrite, que em mais de 80% dos casos está associada à infeção pela *Helicobacter Pylori*. A inflamação crónica e as toxinas da bactéria levam à lesão das células parietais e consequentemente a gastrite atrófica e hipocloridria. Pode mesmo acontecer metaplasia intestinal com acloridria.^{5,7,8} Considerando o cancro gástrico difuso, o principal mecanismo de carcinogénese é a disfunção da adesão celular. Mutações no gene CDH1, que codifica a proteína E-caderina, podem ser a causa. Estas mutações estão presentes em até 50% dos casos de cancro gástrico difuso hereditário.⁹ Quanto ao cancro gástrico intestinal localizado ao cárdia, o principal mecanismo de carcinogénese é o refluxo gastroesofágico. O refluxo de ácido é um estímulo que promove alterações histológicas, nomeadamente metaplasia intestinal.¹⁰

O facto da incidência e da mortalidade serem elevadas, a morbilidade que a doença apresenta e a identificação dos seus fatores de risco principais, tornam a prevenção uma prioridade.^{11,12} As estratégias de prevenção mais frequentes incluem alterações do estilo de vida, programas de erradicação da *Helicobacter Pylori*, rastreio de lesões pré-malignas e vigilância de lesões pré-malignas.^{11,12}

O diagnóstico de cancro gástrico é inicialmente feito recorrendo à endoscopia. Após a deteção, a lesão deve ser caracterizada com recurso a biópsia. Assim que o diagnóstico estiver confirmado, inicia-se o estadiamento da doença, para melhor definir a estratégia terapêutica.¹¹

O tratamento do cancro gástrico é um tratamento complexo e multidisciplinar. O principal componente do tratamento com intenção curativa é a ressecção cirúrgica. Este é o componente que é mais determinante na sobrevida destes doentes.

A resseção cirúrgica com intenção curativa é definida como a resseção de toda a doença macroscópica com margens R0 (margens livres de doença microscópica) com a respetiva linfadenectomia. O tratamento médico, baseado em quimioterapia e/ ou radioterapia, é a opção terapêutica de base quando o tratamento com intenção curativa não é considerado.^{11,12}

OBJETIVOS

O principal cenário em que o tratamento com intenção curativa não está recomendado é o cancro gástrico em estágio IV (doença neoplásica metastizada). O cancro gástrico tem uma natureza biológica agressiva com disseminação frequente ao diagnóstico. O fígado é o principal órgão-alvo da metastização do cancro gástrico, uma vez que este se dissemina sobretudo por via hematogénea. Nestes casos o tratamento proposto é médico.^{13,14}

O cancro gástrico metastizado é considerado uma doença sistémica em que o tratamento com intenção curativa ainda não se assume como referência, por oposição ao cancro do cólon, da mama e neoplasias neuroendócrinas em que este está indicado em doença metastática, sobretudo hepática, obtendo-se bons resultados.^{13,14}

Porém, nas últimas décadas, o paradigma relativo ao tratamento dos doentes com cancro gástrico com metástases hepáticas tem sido alvo de discussão na comunidade médica internacional. A investigação neste assunto ainda é reduzida e a qualidade desta ainda não é a desejável. Não existem estudos prospetivos suficientes, como ensaios clínicos randomizados, e os estudos retrospectivos muitas vezes têm amostras pequenas e não são estatisticamente comparáveis.

Por um lado, o acima referido parece ser um obstáculo para um novo paradigma terapêutico, num futuro próximo. Por outro, a evolução dos exames de imagem, das técnicas cirúrgicas e dos tratamentos sistémicos, bem como os resultados positivos alcançados cirurgicamente noutras neoplasias, gera ambição para iniciar mais e melhor investigação sobre uma opção de tratamento com intenção curativa, para doentes com doença neoplásica gástrica metastizada.

O objetivo desta presente revisão bibliográfica é analisar a bibliografia científica atual e num primeiro momento entender como está definido e recomendado o tratamento do cancro gástrico, quer para doença local ou loco-regional quer para doença avançada ou metastizada. A partir daí concluir sobre qual o papel da resseção cirúrgica com intenção curativa nos doentes com cancro gástrico com metástases hepáticas, como tratamento de base, face a outras alternativas, nomeadamente ao tratamento médico e outros tratamentos locais. Conclusões que terão que ter em conta quais as indicações para cirurgia com intenção curativa, os principais fatores que influenciam o prognóstico e o impacto na sobrevida dos doentes desta opção de tratamento.

DESENVOLVIMENTO

1. Estadiamento do cancro gástrico

O estadiamento só é concluído com a análise patológica da peça cirúrgica. No entanto o estadiamento clínico tem um valor importante na orientação da terapêutica e evoluiu com os avanços nos exames de imagem. A tomografia computadorizada (TAC) é o exame mais utilizado para determinação dos parâmetros tumor (T), nódulos linfáticos (N) e metástases à distância (M). Os resultados da TAC podem ser complementados com os da tomografia por emissão de positrões (PET), para obtenção de resultados mais exatos.¹⁰ A ecoendoscopia é utilizada para avaliar a profundidade do tumor e também para o envolvimento dos nódulos linfáticos. Contrariamente à TAC ou à PET, o seu uso para as metástases é mais limitado e é um exame dependente do operador. A laparoscopia pode detetar metástases ocultas assim como a citologia de lavados peritoneais - carcinomatose oculta. A laparoscopia, associada a citologia de lavados peritoneais em alguns centros, está indicada sempre que cirurgia ou quimioterapia neoadjuvante sejam equacionadas como opções de tratamento.¹⁰ O estadiamento no ocidente é feito de acordo a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).¹⁵

Tabela 1. Classificação TNM para estadiamento do cancro gástrico - parâmetros (adaptado da 7ª edição da AJCC)¹⁶

Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor penetra no tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritoneu visceral ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes
Nx	Nódulos linfáticos regionais não avaliáveis
N0	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Metástases em 1 ou 2 nódulos linfáticos regionais
N2	Metástases entre 3 a 6 nódulos linfáticos regionais
N3a	Metástases entre 7 a 15 nódulos linfáticos regionais
N3b	Metástases em 16 ou mais nódulos linfáticos regionais
Mx	Metástases à distância não avaliáveis
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância ou citologia peritoneal positiva

Tabela 2. Classificação TNM para estadiamento do cancro gástrico - estádios
(adaptado da 7ª edição da AJCC) ¹⁶

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estádio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estádio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estádio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estádio IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4b	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

2. Paradigma do tratamento da doença local ou loco-regional

No paradigma da doença local (N0) ou loco-regional (N1 ou N2), a resseção cirúrgica com intenção curativa é o componente mais determinante do tratamento. Nestes casos o objetivo da resseção cirúrgica é a excisão total do tumor primário com margens negativas associada a uma adequada linfadenectomia. Para além da resseção cirúrgica ao tumor primário e resseção ganglionar, os tratamentos sistémicos são também uma componente do tratamento da doença local ou loco-regional.

2.1 Resseção cirúrgica ao tumor primário

A resseção endoscópica da mucosa é uma abordagem realizada em doentes selecionados com tumores Tis ou T1a, com boa diferenciação, ≤ 2 cm, limitados à mucosa e sem ulceração, visto que nestes casos a probabilidade de existir envolvimento ganglionar é muito reduzida, podendo mesmo ser considerada virtualmente zero.

No Japão estes critérios foram alargados aos doentes com histologia tipo intestinal e sem evidência de envolvimento ganglionar. Assim caso o tumor seja limitado à mucosa, sem ulceração e independentemente do tamanho, ou tumor limitado à mucosa, com ulceração e ≤ 3 cm ou ainda tumor com invasão da submucosa e ≤ 3 cm também se realiza resseção endoscópica. Se invasão da submucosa, a resseção endoscópica da submucosa permite a excisão em bloco de peças de maiores dimensões, apresentando também maior risco de perfuração e hemorragia. Estas técnicas não permitem resseção ganglionar. No entanto as diretrizes japonesas dispensam a resseção ganglionar caso a doença seja adequada à resseção endoscópica da mucosa ou da submucosa, pelo que já foi referido.^{13,14}

A resseção subtotal deve ser considerada em tumores sem critérios para resseção por endoscopia e em tumores distais, desde que cumprindo as margens necessárias e em função do órgão restante. Relativamente a estes, Bozzetti *et al.* comparando a resseção subtotal com a resseção total não comprovaram impacto positivo significativo na sobrevida desta última (62% vs. 65%), pelo que a resseção subtotal é a abordagem recomendada para os tumores distais, desde que os critérios referidos sejam respeitados.¹⁷ Nesta resseção, o fator mais determinante para recidiva são as margens cirúrgicas. Biondi *et al.* no seu estudo sobre margens cirúrgicas na gastrectomia, recomendam a resseção subtotal se for possível alcançar margens negativas de 5 cm, para o tipo intestinal e de 8 cm, para o tipo difuso.¹⁸

Quanto aos tumores proximais, perante a natureza biológica mais agressiva e a impossibilidade de garantir as margens recomendadas, a prática comum é a realização de resseção total. Também devem ser considerados os tumores distais sem critérios cirúrgicos para resseção subtotal.^{13,19}

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), em 2016, recomenda resseção subtotal para tumores distais, reservando a resseção total para os tumores proximais. Caso tumor primário T4, deve ser realizada a resseção em bloco com as estruturas envolvidas.¹⁰

A cirurgia por laparoscopia é um procedimento corrente em muitos centros especializados, sobretudo quando se trata de doença em estádios precoces, com resultados no mínimo sobreponíveis em termos de morbimortalidade. Memom *et al.* comprovaram menor hemorragia e morbilidades para uma sobrevida semelhante à cirurgia aberta.¹⁹

2.2 Resseção ganglionar

Quanto à resseção ganglionar não existe consenso. Os nódulos linfáticos da pequena e grande curvatura do estômago são designados por N1. Os nódulos da artéria gástrica esquerda, artéria hepática comum, artéria celíaca, hilo esplénico e artéria esplénica são designados por N2. A resseção D1 implica a resseção dos nódulos N1 e os da artéria gástrica esquerda. A resseção D2 envolve os restantes e os da artéria hepática própria.²⁰

Na Ásia os estudos evidenciaram impacto positivo significativo na sobrevida com a ressecção ganglionar D2 face a D1. No Japão e na Coreia do Sul, a ressecção ganglionar D2 integra o tratamento base desde há várias décadas.²¹

Os dois principais ensaios clínicos realizados na Europa, um britânico (Cuschieri *et al.*) e outro holandês (Bonenkamp *et al.*) não demonstraram aumento significativo na sobrevida com a ressecção ganglionar D2.^{22,23} No *follow-up* de 15 anos do estudo holandês, ainda que com a ressecção ganglionar D2 tenham sido reportadas menos recidivas (locais: 12% vs. 22% e loco-regionais: 13% vs. 19%) e mortes relacionadas com cancro gástrico (37% vs. 48%), também foram reportadas mais morbilidades (43% vs. 25%) e mortes no pós-operatório (10% vs. 5%), comparativamente à ressecção ganglionar D1. Ainda neste *follow-up*, na análise por subgrupos constatou-se uma diferença significativa na sobrevida relacionada com a pancreatectomia e esplenectomia. A sobrevida nos doentes não sujeitos a pancreatectomia e esplenectomia foi superior aos doentes sujeitos (35% vs. 22%).²³

Em 2013, numa meta-análise de 12 ensaios clínicos randomizados e controlados, Jiang *et al.* não comprovaram aumento significativo na sobrevida comparando a ressecção ganglionar D1 com a D2 (*hazard ratio* (HR) de 0.92). No entanto, no subgrupo não sujeito a pancreatectomia e esplenectomia, a sobrevida com ressecção ganglionar D2 foi significativamente superior (HR de 0.68).²⁴ É em doentes não sujeitos a pancreatectomia e esplenectomia que a ressecção ganglionar D2 tem mais benefício. Concluindo a ressecção ganglionar D2 é a opção recomendada em doentes com boa condição geral.¹³

A NCCN definiu a ressecção ganglionar D2 modificada, que permite a exclusão dos nódulos do hilo esplénico, da artéria esplénica e da artéria hepática própria, com o objetivo de avaliar pelo menos 16 nódulos linfáticos, como o procedimento de referência.¹⁰

2.3 Tratamentos sistémicos

Os tratamentos sistémicos têm como grande objetivo eliminar micrometástases em circulação, visto que apesar de ressecções cirúrgicas R0, as recidivas são frequentes. Estes tratamentos têm impacto positivo em qualquer estágio N+, sobretudo nos estádios localmente mais avançados, em que as micrometástases em circulação são mais prováveis (N3 ou N4).²⁵

Os esquemas de quimioterapia estão recomendados a partir do estágio IB. Ora visto estes tumores não serem considerados doença localmente avançada, existe controvérsia quanto ao benefício da quimioterapia como complemento à cirurgia.²⁶

A quimioterapia peri-operatória para além de eliminar micrometástases também permite aumentar a ressecabilidade do tumor e determinar a sensibilidade ao regime de quimioterapia. O maior tempo decorrido até à cirurgia, com eventual progressão da doença, e os efeitos secundários no pré-operatório são considerados desvantagens desta modalidade terapêutica.

Cunningham *et al.* num ensaio clínico britânico do *National Cancer Research Institute*, foram os pioneiros a avaliar o impacto da quimioterapia peri-operatória na sobrevida destes doentes, avaliando a cirurgia isolada comparativamente a cirurgia com quimioterapia peri-operatória (3 ciclos pré e 3 ciclos pós-operatório de epirrubicina + cisplatina + 5-fluorouracilo). O grupo submetido a cirurgia com quimioterapia peri-operatória teve uma maior taxa de resseção cirúrgica, com tumores com menor tamanho e envolvimento ganglionar menos extenso. A sobrevida a 5 anos foi também superior (36% vs. 23%).²⁷

Posteriormente um estudo realizado em França, pela *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* e *Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive* (Ychou *et al.*) foi de encontro aos resultados britânicos. Neste estudo o regime utilizado foi cisplatina + 5-fluorouracilo. O grupo submetido a cirurgia com quimioterapia peri-operatória teve uma maior taxa de resseção cirúrgica e a sobrevida foi também superior (38% vs. 24%).²⁸

As terapias pós-operatórias também têm como objetivo a eliminação de micrometástases. As terapias pós-operatórias apresentam como vantagens o menor tempo decorrido até à cirurgia e ausência de efeitos secundários no pré-operatório. Existem dúvidas se nesta modalidade terapêutica, a prioridade deva ser concedida à quimiorradioterapia ou à quimioterapia isolada.

Smalley *et al.* demonstraram que a eficácia da quimiorradioterapia pós-operatória, comparando o impacto na sobrevida da cirurgia com quimiorradioterapia e cirurgia isolada. Mesmo após 10 anos de *follow-up*, o HR de 1.32 continua a dar impacto estatístico positivo à cirurgia com quimiorradioterapia.²⁹ Apesar de ser uma opção considerada nos EUA, na Europa não tem a mesma aceitação, sobretudo devido aos efeitos secundários tóxicos.¹³

Nos EUA e na Europa a quimioterapia pós-operatória também não está recomendada face à quimioterapia peri-operatória. Numa meta-análise de grande escala realizada em 2010, Paoletti *et al.* calcularam um benefício absoluto em 6% dos doentes submetidos a quimioterapia com 5-fluorouracilo, comparativamente a cirurgia isolada.³⁰

Apesar do benefício pouco significativo, na Ásia este impacto é superior e os regimes de quimioterapia pós-operatória são mais utilizados. Sasako *et al.* no *follow-up* de 5 anos de um ensaio clínico que comparou a cirurgia isolada com a cirurgia seguida de quimioterapia com S-1 (derivado de fluoropirimidina), a sobrevida foi de 61% vs. 72% respetivamente.³¹

A NCCN estabeleceu a quimioterapia peri-operatória como o tratamento complementar a eleger, após resseção total com margens negativas, nos doentes com tumor T2 ou superior, independentemente do parâmetro N. O grupo norte-americano não recomenda a quimiorradioterapia pré-operatória como tratamento complementar de primeira linha, embora possa ser uma alternativa à quimioterapia peri-operatória. O regime com 2 agentes (cisplatina + 5-fluorouracilo) é o regime com mais evidência de eficácia, embora regimes triplos (adicionando epirrubicina) possam ser considerados em doentes com boa condição geral.¹⁰

A NCCN também definiu a quimiorradioterapia pós-operatória, como a opção de tratamento complementar a eleger, caso não tenha sido realizada nenhuma terapia pré-operatória. Deve ser realizada em todos os doentes com tumor T3 ou T4, independentemente do parâmetro N ou nos doentes com tumor T1 ou T2, caso N1. A administração de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo ou capecitabina) antes e depois de quimiorradioterapia com base em fluoropirimidinas é o regime recomendado.¹⁰

3. Paradigma do tratamento da doença avançada ou metastizada

No paradigma da doença avançada (N3, N4 ou evidência de invasão vascular) ou metastizada (M1), a ressecção cirúrgica com intenção curativa não se assume como o componente mais determinante no tratamento dos doentes. De facto a cirurgia ainda não é recomendada em contexto curativo, ao contrário de outras circunstâncias particulares como a paliação de sintomas graves ou a boa resposta ao tratamento sistémico. Na doença que é considerada incurável, o tratamento é médico e apoiado sobretudo em esquemas de quimioterapia e eventual terapia dirigida.

3.1 Tratamentos sistémicos

A quimioterapia tem benefício comprovado na sobrevida dos doentes quando comparada ao melhor tratamento de suporte possível.³² O primeiro pilar terapêutico consistiu em cisplatina e 5-fluorouracilo. Wagner *et al.* numa meta-análise realizada anos depois, em 2006, mostraram que a adição de uma antraciclina tinha benefício na sobrevida (HR de 0.77).³³ Num doente com boa condição geral, o esquema epirrubicina + cisplatina + 5-fluorouracilo é considerado para o tratamento da doença metastizada embora Cunningham *et al.* não tenham evidenciado inferioridade para os esquemas epirrubicina + cisplatina + capecitabina, epirrubina + oxaliplatina + 5-fluorouracilo e epirrubina + oxaliplatina + capecitabina.³⁴

Caso a resposta à terapêutica sistémica de 1ª linha não seja satisfatória e o doente tenha uma boa condição geral, pode ser equacionada quimioterapia de 2ª linha. Esta modalidade também aumenta a sobrevida dos doentes em comparação com o tratamento de suporte. Alguns fármacos considerados neste contexto são o irinotecano, docetaxel e paclitaxel.

^{35,36}

A NCCN também considera a quimioterapia como a melhor opção nestes doentes, para o aumento da sobrevida. Os regimes preferenciais devem contemplar 2 agentes, embora possam ser utilizados 3, em doentes com boa capacidade geral. Os agentes referidos são a cisplatina (ou um fármaco da mesma classe como a oxaliplatina) com o 5-fluorouracilo (ou a capecitabina).¹⁰

3.2 Transtuzumab

Em doentes com cancro positivos para o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e que representam 10-15% dos cancros gástricos, Bang *et al.* concluíram que a adição de transtuzumab a esquemas de cisplatina com fluoropirimidinas reduziu a taxa de mortalidade em 26%, com uma sobrevida média de 13.8 meses (HR de 0.74).³⁷ Atualmente transtuzumab, cisplatina e 5-fluorouracilo ou capecitabina são os fármacos de referência para o tratamento dos doentes com cancros HER2 positivos.¹³

A NCCN, além de validar o acima referido - adição de transtuzumab à quimioterapia de 1ª linha - refere ainda que o uso de transtuzumab com antraciclinas não está recomendado.¹⁰

3.3 Ressecção cirúrgica ao tumor primário

A cirurgia na doença neoplásica avançada ou metastizada tem carácter paliativo. No entanto ainda existe controvérsia quanto a este propósito, uma vez que a redução dos sintomas pode não justificar o aumento da morbilidade, e a qualidade de vida e a sobrevida após este procedimento são variáveis.³⁸ Pode ser realizada sob forma de gastrectomia ou *bypass* gástrico.³⁹

Uma meta-análise sobre estudos realizados em doentes com doença metastizada, comparando a cirurgia paliativa (gastrectomia) e tratamento sistémico com tratamento sistémico isolado, evidenciou benefício da gastrectomia não apenas na redução dos sintomas mas também na sobrevida dos doentes (tempo média de sobrevida: 15 meses vs. 7 meses, respetivamente). Nesta meta-análise o viés de seleção não foi excluído, pelo que os resultados devem ser interpretados com prudência.⁴⁰

A NCCN recomenda a cirurgia paliativa ou um procedimento paliativo, em doentes com doença considerada incurável, para alívio da obstrução ou hemorragia. O procedimento a realizar pode ser ressecção gástrica, *bypass* gástrico, colocação de stent endoscópico ou radioterapia hemostática.¹⁰

É também necessário referir a heterogeneidade que envolve o conceito de palição na prática cirúrgica e que origina um território pouco transparente na literatura sobre este assunto. A Organização Mundial de Saúde define palição como "toda a intervenção que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida de um doente com uma doença incurável, grave ou com prognóstico limitado, através da prevenção ou alívio do sofrimento." É uma intervenção que se deve limitar a doentes com sintomas que interfiram diretamente com a sua qualidade de vida. Existem estudos em que o carácter da cirurgia no cancro do estômago avançado ou metastizado não é verdadeiramente paliativo, ou seja, é muitas vezes realizada como parte do tratamento em doentes sem sintomas. A controvérsia ainda é maior nestes casos.³⁹

4. Tratamento com intenção curativa da doença metastizada

4.1 Metástases hepáticas de cancro gástrico

A elevada mortalidade do cancro gástrico é atribuída, em parte, ao estágio avançado que a doença apresenta ao diagnóstico inicial dos doentes.⁴¹ Os locais mais frequentes de metastização são o fígado, superfície peritoneal e gânglios linfáticos distantes.⁴² Na Europa ocidental, a incidência de metástases hepáticas de cancro gástrico, ao longo do curso da doença, varia entre 30 a 50%, incluindo metástases síncronas e metácronas. Em concreto, aquando do diagnóstico, 35% dos doentes apresenta metastização à distância e até 14% têm metástases localizadas no fígado enquanto metástases metácronas após gastrectomia são detetadas em 30% dos doentes, 80% das quais se manifestam nos primeiros 2 anos de pós-operatório.^{41,43}

A metastização do cancro do estômago pode ocorrer por via hematogénea, via linfática ou ainda por disseminação peritoneal direta. A disseminação por via hematogénea pode ocorrer segundo a hipótese anatómica ou segundo a hipótese "semente e solo". De acordo com a hipótese anatómica, o fígado e o pulmão são os primeiros locais alvo das metástases mas a hipótese "semente e solo" explica o aparecimento de metástases mais distantes na ausência de metástases hepáticas.⁴⁴

4.2 Ressecção cirúrgica de metástases hepáticas

A quimioterapia é o alicerce principal do tratamento do cancro gástrico metastizado. A sobrevida destes doentes, caso não realizem qualquer tratamento, é entre os 3 e os 6 meses. Com a quimioterapia a sobrevida pode ser prolongada, sendo frequentemente inferior a 1 ano, embora possa chegar até 15 meses.⁴⁵

No entanto, a ressecção cirúrgica com intenção curativa do cancro gástrico com metástases hepáticas tem vindo a ser indicada e alguns autores até vão mais longe e defendem que é obsoleto generalizar e consequentemente considerar a doença metastática do fígado como sistémica.^{46,47,48} Nestes casos o objetivo da ressecção cirúrgica é a excisão total das metástases com margens negativas - e também do tumor primário associada a uma adequada linfadenectomia, no caso de metástases síncronas.⁴⁷

No entanto só muito recentemente, a *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA), organização pioneira no tratamento do cancro gástrico, redefiniu as suas recomendações para estes doentes, dando alguma relevância à ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico. Até então e para a doença em estágio IV apenas estavam indicados tratamentos paliativos, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia paliativa.²¹

A NCCN, outra instituição de referência, e que estabeleceu novas diretrizes no tratamento do cancro gástrico em 2016, ainda não considera a ressecção cirúrgica como opção na doença localmente avançada ou metastizada.¹⁰

Contrariamente ao paradigma do cancro gástrico com metástases hepáticas, a ressecção cirúrgica de metástases hepáticas é parte integrante dos protocolos de tratamento do cancro colo-retal, da mama e neoplasias neuroendócrinas.⁴¹ No entanto é de referir que a natureza biológica das metástases do cancro gástrico é mais agressiva, com maior disseminação, pelo que o benefício cirúrgico na doença metastática é mais limitado.^{42,44}

Considerando o exemplo do cancro colo-retal, o tratamento com intenção curativa inclui a ressecção cirúrgica do tumor principal e das metástases. As taxas de sobrevivência nestes doentes são máximas quando a cirurgia é combinada com quimioterapia.⁴⁹ Caso as metástases não sejam ressecáveis, a quimioterapia sistémica é a base do tratamento. As taxas de sobrevida a 5 e 10 anos são 40 e 25%, respetivamente, em doentes sujeitos a ressecção completa de metástases hepáticas.^{50,51} Apesar de potencialmente curativa muitos doentes sofrem recidiva, após a cirurgia. Se a condição geral do doente permitir, o número, localização e dimensão das metástases e de acordo com a experiência do centro e do cirurgião, a ressecção cirúrgica das metástases pode ser realizada na mesma cirurgia que a ressecção do tumor primário.⁵²

A ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico é portanto assunto de controvérsia na comunidade médica internacional.⁴³ Historicamente o papel da cirurgia esteve reservado para palição. No entanto, nas últimas décadas e devido à experiência com a ressecção cirúrgica de metástases noutros quadros oncológicos e à evolução dos exames de imagem, das técnicas cirúrgicas e dos tratamentos sistémicos, cada vez mais se equaciona esta opção nos doentes com cancro gástrico metastizado.^{45,48} Apesar da inexistência de consensos alargados, é crescente a evidência sobre o impacto positivo na sobrevida de doentes selecionados, de uma abordagem como a ressecção cirúrgica com intenção curativa.⁴³

4.3 Falta de evidência do tratamento com intenção curativa

Não existem ensaios clínicos randomizados, ou sequer estudos prospetivos, que comparem a ressecção cirúrgica de metástases hepáticas com quimioterapia ou outras intervenções, no tratamento de cancro gástrico metastizado, em número suficiente para se realizar uma revisão adequada. A maior parte da evidência resulta de estudos observacionais retrospectivos.^{41,43,44} Assim sendo, são necessários mais estudos com o nível de evidência máximo. No entanto é através destes estudos com menor nível de evidência que os dados são analisados numa primeira instância e fundamentam a elaboração de estudos seguintes mais complexos, capazes de conclusões válidas e aplicáveis ao exercício da medicina.

4.4 Indicações para tratamento com intenção curativa

A ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico, síncronas ou metácronas, tem vindo a ser considerada nos doentes com os seguintes critérios: possibilidade de ressecção completa do tumor primário; ausência de doença extra-hepática; possibilidade de ressecção completa das metástases, sem colocar em causa a função hepática. ^{41,42,46,47}

A ressecabilidade das metástases, isto é ressecção completa das metástases, com margens negativas, sem colocar em causa a função hepática é um fator determinante na seleção dos doentes para cirurgia. ⁴¹ As margens são consideradas seguras quando > 0.5 a 1 cm. No entanto, a sobrevida geral não parece ser diretamente influenciada pela largura das margens mas sim pela presença de doença residual (R1 e R2 vs. R0). Assim sendo, 1 mm pode ser suficiente para aumentar a sobrevida. ^{46,48} A preservação do parênquima hepático deve ser máxima devido ao desenvolvimento de esteatohepatite associada à quimioterapia e também devido à probabilidade significativa dos doentes serem novamente submetidos a metastasectomia, uma vez que o local mais frequente de recorrência volta a ser o fígado (79%). ⁴⁴ A presença de micrometástases *in situ* é a explicação mais provável para este padrão de recorrência. A monitorização do restante fígado deve ser regular. ⁴⁷

4.5 Fatores de prognóstico do tratamento com intenção curativa

Fatores mais comumente associados a pior prognóstico nos doentes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases hepáticas incluem fatores relacionados com o tumor primitivo e com a doença hepática, naturalmente. ⁴⁷

Fatores relacionados com o tumor primitivo associados a pior prognóstico incluem tumor T4, tumor > 6 cm e tumor localizado no 1/3 proximal. ^{44,47}

Fatores relacionados com a doença hepática associados a pior prognóstico incluem apresentação síncrona, metástases múltiplas, metástases com grandes dimensões e metástases bilobares. ^{41,43,44} Os fatores que melhor se correlacionam com o prognóstico são o número e o tamanho das metástases hepáticas. ⁴² De facto, a sobrevida a 5 anos após ressecção de uma metástase hepática única pode chegar a 56%. ⁴⁷ O prognóstico é também melhor se o tamanho da metástase for inferior a 5 cm. ⁴⁶ A apresentação síncrona nem sempre é um fator consensual, embora a maioria dos estudos concluam que as metástases metácronas têm um melhor prognóstico.

No entanto estes fatores não se encontram consistentemente associados a pior prognóstico pelo que não devem ser considerados fatores independentes de prognóstico. ⁴¹ Na maioria dos estudos analisados, estes fatores de prognóstico influenciam também a seleção dos doentes para ressecção cirúrgica, variando esta influência entre os centros hospitalares.

Apenas uma pequena parte destes doentes é efetivamente submetido à cirurgia, o que se traduz num número reduzido de doentes para recolha de dados e investigação.⁴¹ Segundo a JGCA, apenas 20% dos doentes com metástases hepáticas potencialmente ressecáveis são de facto submetidos a cirurgia - ou seja entre 0.4% e 1% dos doentes com metastização hepática.⁴⁴ As metástases hepáticas ressecáveis são pois, consideradas infrequentes. Ainda assim, a resseção cirúrgica das metástases hepáticas quando possível de realizar está associada a um aumento da sobrevida e só esta opção é capaz de garantir sobrevida a longo prazo.⁴⁷ A sobrevida a 5 anos pode ser superior a 20%, comparativamente a valores inferiores a 10% com os tratamentos paliativos médicos.⁴³

No caso da quimioterapia paliativa, e independentemente dos regimes farmacológicos utilizados, a sobrevida média raramente excede os 12 meses, situando-se mais frequentemente entre os 5.7 e os 11.2 meses.⁴¹ Assim, é necessário uniformizar e otimizar os critérios de seleção, para oferecer uma possibilidade de cura a doentes com bons fatores de prognóstico e evitar a cirurgia desnecessária nos restantes.⁴⁷

4.6 Sobrevida do tratamento com intenção curativa

Para além da sobrevida, é também importante considerar a morbilidade desta opção de tratamento. Inevitavelmente um procedimento cirúrgico como a hepatectomia, está associado a morbilidade significativa. Entre as causas mais frequentes de morbilidade encontram-se complicações infecciosas do local cirúrgico, hemorragia e derrame pleural.⁴¹

Em 2006, num modelo de prognóstico francês, Adam *et al.* estratificaram diferentes cancros com metástases hepáticas cujo tratamento consistiu em hepatectomia. A estratificação foi de acordo com a sobrevida a 5 anos. O cancro do estômago foi considerado de risco intermédio. Este grupo é caracterizado por uma sobrevida a 5 anos entre 15-30%. Neste grupo estão também incluídos os cancros do pâncreas, duodeno e melanoma. O grupo de baixo risco - sobrevida a 5 anos > 30% - incluiu o cancro da glândula suprarrenal, rim, ovário e mama. O grupo de alto risco - sobrevida a 5 anos < 15% - incluiu o cancro do pulmão e esófago.⁴⁴

Petrelli *et al.* num estudo de revisão publicado em 2015, constataram uma taxa de sobrevida a 5 anos de 23.8% em cerca de 900 doentes submetidos a resseção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico, com uma sobrevida média de 22 meses.

Estes números são próximos dos registados em estudos paralelos relativos a cancro colo-retal. Nos casos de metástases metácronas a taxa chegou até 30%, sendo 22.7% nos casos de metástases síncronas. As duas variáveis melhor relacionadas com bom prognóstico foram a presença de lesão única e de pequeno tamanho. A conclusão deste estudo é que a resseção cirúrgica com intenção curativa deve ser oferecida a doentes com boa condição física, sem doença extra-hepática e com condições de ressecabilidade.

O principal fator de enviesamento, foram os critérios de seleção dos doentes - viés de seleção, entre os diferentes estudos. As conclusões devem ser feitas com prudência, uma vez que apenas doentes com doença com melhor prognóstico são selecionados para cirurgia.⁴²

Num outro estudo de revisão, Gadde *et al.* concluíram que a metastasectomia conferiu uma vantagem significativa na sobrevida dos doentes com metástases hepáticas de cancro gástrico, comparativamente aos doentes não submetidos à resseção cirúrgica: 67% vs. 32% (1 ano), 32% vs. 6% (3 anos) e 25% vs. 4% (5 anos), respetivamente. O grupo não submetido à resseção cirúrgica incluiu os doentes submetidos apenas a terapias paliativas. A metastasectomia, ficou efetivamente associada a uma maior sobrevida: 23 meses. Comparativamente à quimioterapia, estimou-se uma diferença média de cerca de 15 meses. Os autores referem também o viés de seleção nos vários estudos.⁴⁵

Outros estudos apresentam resultados semelhantes com as taxas de sobrevida a 1, 3 e 5 anos para resseção cirúrgica vs. quimioterapia isolada de 81%, 20% e 20% vs. 45%, 6% e 0%, respetivamente. A sobrevida média foi de 23 meses para a resseção cirúrgica e 12 meses para a quimioterapia isolada.⁴⁷

Martella *et al.* concluíram que as abordagens locais, em especial a resseção cirúrgica de metástases hepáticas, estão associadas a um aumento da sobrevida. O HR calculado foi de 0.54, comparando abordagens locais e abordagens sistémicas. Ainda mais em detalhe, foi concluído que a resseção cirúrgica completa, ao tumor primitivo e às metástases hepáticas, tem um impacto positivo na sobrevida destes doentes, quando comparada com tratamentos paliativos locais ou sistémicos. A cirurgia paliativa também aumenta a sobrevida comparativamente à quimioterapia sistémica. O HR calculado foi de 0.50. No entanto mais uma vez, o grande fator de enviesamento, foram os critérios de seleção dos doentes nos estudos.⁴³

Em 2014 a JGCA reviu as suas recomendações para cancro gástrico em estágio IV e realizou também uma revisão sistemática. A sobrevida média a 5 anos foi de 18.8%, em doentes submetidos à resseção cirúrgica de metástases hepáticas. No maior estudo original analisado, com 64 casos, Takemura *et al.* referiram uma sobrevida a 5 anos de 37%. Perante estes resultados e tendo em conta a prática clínica japonesa, a JGCA reconsiderou o papel da resseção cirúrgica com intenção curativa, enquadrando devidamente os resultados com os critérios de seleção dos doentes e tipos de tratamentos complementares.⁴⁴

Em 2009 foi iniciado o primeiro estudo prospetivo - *Gastrectomy with metastectomy plus systemic chemotherapy vs systemic chemotherapy alone* (GYMSSA) - com o propósito de comparar a sobrevida da resseção cirúrgica (gastrectomia e metastasectomia) com quimioterapia vs. quimioterapia isolada. A base para o estudo GYMSSA foi a crescente evidência, em estudos retrospectivos de que, em doentes selecionados, a resseção cirúrgica (tumor primário e metástases) combinada com quimioterapia pode aumentar significativamente a sobrevida quando comparada com o tratamento de base padrão, a quimioterapia.

Os doentes no ramo do estudo submetido à quimioterapia isolada, após 14 dias da randomização foram tratados com um regime composto por 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e irinotecano. Os doentes no outro ramo do estudo realizaram o mesmo regime 6 a 12 semanas após a intervenção cirúrgica. O *follow-up* foi realizado a cada 2 meses durante o período da administração da quimioterapia, a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses nos 3 anos seguintes. Os resultados ainda são aguardados.⁵³

4.7 Tratamentos complementares e alternativos ao tratamento cirúrgico

Grimes *et al.* afirmam no seu estudo de revisão de 2014, que apesar do aparente impacto positivo da ressecção cirúrgica de metástases hepáticas, o papel dos tratamentos complementares ainda está por definir. O facto dos regimes farmacológicos variarem entre instituições hospitalares, dificulta a análise dos dados e a extrapolação de conclusões sobre o benefício concreto da ressecção cirúrgica. Por este motivo os autores apenas consideram como indicações sólidas, doentes sem doença extra-hepática, com condições de ressecabilidade e com metástase metácrona única. Mais uma vez os critérios de seleção dos doentes não foram uniformes e o viés de seleção não pode ser excluído.⁴¹

A JGCA conclui que a elevada recorrência local é explicada pela presença de micrometástases *in situ*, e que existe fundamento para quimioterapia peri-operatória, ou até mesmo quimioembolização intra-arterial hepática.

O benefício maior da quimioterapia realizada em contexto pré-operatório, poderá ser reduzir o tamanho e até o número das metástases e identificar cancros com fraca resposta à terapêutica e como tal evitar uma cirurgia desnecessária.⁴⁶

A quimioembolização intra-arterial hepática permite uma concentração intra-hepática elevada de fármaco em comparação com a administração sistémica. A taxa de resposta > 50% permite um controlo local razoável. Ainda assim este controlo não prolonga necessariamente a sobrevida, uma vez que metástases hepáticas frequentemente surgem. Má colocação ou mau funcionamento do cateter podem impedir a administração adequada do fármaco.⁴⁴

A ablação por radiofrequência tem sido crescentemente utilizada em alguns centros hospitalares. Esta técnica muitas vezes é uma alternativa à cirurgia, e as indicações incluem doença metastática apenas localizada no fígado, metástase com < 5 cm de diâmetro e não adjacente a vasos principais.⁴⁴ No entanto, quando realizada é sempre com intenção paliativa. Tal fica evidenciado pela taxa de recorrência muito elevada, próxima de 100%, e portanto não deve ser uma opção de primeira linha, mas antes em doentes que não sejam candidatos à cirurgia, por exemplo devido a reserva hepática reduzida ou a comorbilidades significativas.⁴⁶ Nestes casos parece existir benefício, ainda que não comparável ao da cirurgia. A evidência é escassa e mais estudos são necessários.⁴⁴

4.8 Limitações da evidência do tratamento com intenção curativa

É necessário fazer determinadas observações sobre toda a informação relativa à sobrevida do tratamento cirúrgico com intenção curativa. Em primeiro lugar realçar a dimensão que o viés de seleção de doentes tem nos vários estudos, que se deve à inexistência de critérios de seleção internacionalmente definidos. Os doentes submetidos a cirurgia, apresentam uma doença com características muitas vezes associadas a um prognóstico mais favorável. Como tal o impacto do tratamento cirúrgico na sobrevida dos doentes torna-se enviesado. Para além do viés de seleção, a maior parte dos estudos não possui uma amostra com dimensão adequada. A explicação deve-se à dificuldade em reunir um número suficiente de doentes com cancro gástrico com metástases hepáticas e sujeitos a ressecção cirúrgica com intenção curativa, num mesmo hospital especializado. Este fator também impede uma significância estatística elevada. É de referir também que nos vários estudos, os tipos de cirurgia realizada, ao tumor primitivo ou à(s) metástase(s) bem como os esquemas de quimioterapia administrados, em regime adjuvante ou isoladamente, não foram semelhantes. E por fim o contributo da quimioterapia como adjuvante à cirurgia não foi determinado. Assim sendo, o impacto do tratamento cirúrgico não pode ser integralmente conhecido.

Apesar das limitações da evidência atual, ainda assim esta permite atribuir um papel decisivo à cirurgia com intenção curativa. Por um lado a abordagem do cancro gástrico metastizado deverá ser individualizada, de modo a considerar todas as características clínicas e patológicas da doença bem como todos os fatores de prognóstico capazes de determinar a decisão terapêutica. Por outro deverá ser multidisciplinar, para que seja possível conjugar opções cirúrgicas e sistémicas que resultem na maior sobrevida possível destes doentes, otimizando a sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O tratamento do cancro gástrico, à semelhança de toda a doença oncológica, é um tratamento multidisciplinar. A cirurgia com intenção curativa é a opção de base mais determinante na sobrevida destes doentes. Em termos de diretrizes internacionais, na doença local ou loco-regional, a cirurgia é o componente essencial do tratamento. Na doença avançada ou metastizada, a cirurgia ainda não se assume como uma opção no tratamento recomendado dos doentes. Porém o papel da ressecção cirúrgica como uma opção válida é cada vez mais evidente.

A ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de cancro gástrico, síncronas ou metácronas, tem vindo a ser crescentemente indicada nos doentes em que seja possível a ressecção completa do tumor primário sendo também necessário a ausência de doença extra-hepática e a ressecção completa das metástases, sem colocar em causa a função hepática.

Existem fatores decisivos no prognóstico destes doentes. Fatores associados a pior prognóstico incluem apresentação síncrona, metástases múltiplas, metástases com grandes dimensões e metástases bilobares. Os fatores que melhor se correlacionam com o prognóstico são o número e o tamanho das metástases hepáticas.

As revisões sistemáticas sobre os estudos retrospectivos existentes até à data são consistentes quanto ao aumento da sobrevida, nos doentes submetidos a cirurgia com intenção curativa. A sobrevida pode chegar a valores semelhantes aos de outras neoplasias, em que a ressecção cirúrgica de metástases é prática comum. Não só a sobrevida é elevada como parece existir vantagem comparativamente à quimioterapia isolada, o tratamento de referência atual.

A investigação nesta área ainda é reduzida. Não existem estudos prospetivos suficientes, como ensaios clínicos randomizados, e os estudos retrospectivos muitas vezes têm amostras pequenas - dificuldade em reunir um número razoável de doentes sujeitos a ressecção cirúrgica com intenção curativa - e não são estatisticamente comparáveis - dimensão do viés de seleção de doentes.

Esta revisão bibliográfica teve o objetivo de analisar os estudos com os primeiros resultados da abordagem do cancro gástrico com metástases hepáticas com tratamento cirúrgico com intenção curativa, para procurar definir as indicações, fatores de prognóstico e impacto na sobrevida. Ainda que este objetivo tenha sido cumprido, fica o entendimento que é necessário mais e melhor investigação, sob forma de estudos com o maior grau de evidência, para que as conclusões aqui alcançadas possam ser validadas e aplicadas na evolução do paradigma da doença neoplásica gástrica metastizada.

BIBLIOGRAFIA

1. ACS: Global cancer facts & fights. 2012.
2. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC working group report. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014; 28(6): 1107-1114.
3. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015; 23(5): 700-713.
4. Ang TL, Fock KM, TL A, KM F. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Medical Journal*. 2014; 55(12): 621-628.
5. Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Archives of Iranian Medicine*. 2014; 17(7): 514-520.
6. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. H. Pylori infection and gastric cancer: state of the art. *International Journal of Oncology*. 2013; 42: 5-18.
7. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut and Liver*. 2015; 9(1): 5-17.
8. Agudo A, González CA. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer : where we are and where we should go. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 745-753.
9. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003; 56(1): 1-9.
10. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: gastric cancer. 2016.
11. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(38): 13842-13862.
12. Fock KM. The epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 40(3): 250-260.
13. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24(6): 57-63
14. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011; 60: 1449-1472
15. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(38): 13767-13774.

16. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Annals of Surgical Oncology*. 2010; 17: 3077-3079.
17. Bozzetti F, Marubini E, Bonfati G et al. Subtotal vs. total gastrectomy for gastric cancer. *Annals of Surgery*. 1999; 230(2): 170-178.
18. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16(27): 3358-3370.
19. Maduekwe UN, Yoon SS. An evidence-based review of the surgical treatment of gastric adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011; 15: 730-741.
20. Cutsem E Van, Dicato M, Geva R, et al. Expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/ world congress on gastrointestinal cancer. *Annals of Oncology*. 2011; 22(5): 1-9.
21. JGCA gastric cancer treatment guidelines. 2010.
22. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D 1 and D 2 resections for gastric cancer : long-term results of the MRC randomized surgical trial. *British Journal of Cancer*. 1999; 79: 1522-1530.
23. Pieters R. Extended follow-up after extended lymphadenectomy for gastric cancer: was it worth the wait ? *Lancet Oncology*. 2010; 11(5): 404-405.
24. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer : a meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2013; 107: 807-814.
25. Vita F De, Giuliani F, Galizia G, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2007; 18(6): 120-123.
26. Du C, Zhou Y, Huang K, Zhao G, et al. Defining a high-risk subgroup of pathological T2N0 gastric cancer by prognostic risk stratification for adjuvant therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011; 270: 2153-2158.
27. Choi AH, Kim J, Chao J, Choi AH, Kim J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(24): 7343-7348.
28. Ychou M, Lebreton G, Ducourtieux M, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma : an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(13): 1715-1721.
29. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy vs. observation after curative gastric cancer resection. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(19): 2327-2333.

30. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2010; 303(17): 1729-1737.
31. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 vs. surgery alone in stage II or III gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(33): 4387-4393.
32. Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Roselló S. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013; 39(1): 60-67.
33. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(18): 2903-2909.
34. Okines AFC, Norman AR, Mccloud P, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer *Annals of Oncology*. 2009; 20: 1529-1534.
35. Roy AC, Park SR, Cunningham D, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2013; 24: 1567-1573.
36. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(35): 4438-4445.
37. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9742): 687-697.
38. Mahar AL, Coburn NG, Karanicolos PJ, Viola R, Helyer LK. Effective palliation and quality of life outcomes in studies of surgery for advanced, non-curative gastric cancer: a systematic review. *Gastric cancer*. 2012; 15(1): 138-145.
39. Mahar AL, Coburn NG, Singh S, Law C, Helyer LK. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer. *Gastric cancer*. 2012; 15(1): 125-137.
40. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Central Cancer*. 2013; 13: 577.

41. Grimes N, Devlin J, Dunne DFJ, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma : a systematic review. *Surgical Oncology*. 2014; 23(4) :177-185.
42. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2015; 111: 1021-1027.
43. Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A. Surgery for liver metastases from gastric cancer. *Medicine*. 2015; 94(31): 1-9.
44. Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer*. 2014; 17: 206-212.
45. Gadde R, Tamariz L, Hanna M, et al. Metastatic gastric cancer (MGC) patients: can we improve survival by metastasectomy? *Journal of Surgical Oncology*. 2015; 112: 38-45.
46. Jerraya H, Khalfallah M, Bouasker I, et al. Management of liver metastases from gastric carcinoma: where is the evidence? *La Tunisie Medicale*. 2013; 91: 1-5.
47. Romano F, Garancini M, Uggeri F, et al. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: state of the art. *World Journal of Surgical Oncology*. 2012; 10: 157.
48. Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P, et al. Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13: 191.
49. Nordlinger B, Cutsem E Van, Rougier P, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the european colorectal metastases treatment group. *European Journal of Cancer*. 2007; 43: 2037-2045.
50. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *Journal of Surgical Oncology*. 2014; 109: 2-7.
51. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, Mcleod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Current Oncology*. 2013; 20: 255-265.
52. Cutsem E Van, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group W. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25.
53. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *BioMed Central Cancer*. 2009; 10: 121.